

Headache and hormones

Cefaleia e hormonas

Vânia Costa Ribeiro*, Lúcia Correia**, Augusto Ferreira***, Ana Isabel Machado****
Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Lisboa Central

Abstract

As hormonas desempenham um papel fundamental na modulação e exacerbação da cefaleia. A revisão da literatura apresentada descreve e diferencia os vários tipos de cefaleias hormonais, sendo igualmente abordados os mecanismos fisiopatológicos assim como as diversas opções terapêuticas. Dado o maior atingimento no sexo feminino e em idade reprodutiva várias questões se colocam no que concerne ao uso de contraceção hormonal. Por último será discutido o risco vascular na presença de enxaqueca o qual contraindica o uso de estrogénios em mulheres com aura.

Keywords: Ciclo menstrual; cefaleia; hormonas; terapêutica; risco cardiovascular.

INTRODUÇÃO

A Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3 beta – 2013)¹ define critérios específicos na classificação de cefaleias relacionadas com alterações hormonais (Quadro I).

A enxaqueca apresenta-se como sendo a cefaleia mais frequentemente relacionada com flutuações hormonais sendo que ao longo da vida aproximadamente 25% das mulheres relatam pelo menos um episódio² com picos de prevalência entre os 20 e os 50 anos. Esta patologia apresenta uma prevalência de 18% no sexo feminino e 6% no sexo masculino com uma incidência cumulativa ao longo da vida de 43% e de 18% respetivamente³.

A dor é considerada moderada ou grave em 90% das enxaquecas, interferindo com as atividades diárias em 75% das mulheres. Episódios frequentes de enxaqueca apresentam um impacto psicossocial negativo no indivíduo com possível desencadeamento de estados ansiogénicos e depressivos. Não obstante, estudos de-

monstram que mais de 25% de mulheres com esta patologia não são devidamente tratadas².

Nesta revisão da literatura será abordada a classificação das cefaleias hormonais e respetivos mecanismos fisiopatológicos assim como os riscos e benefícios da contraceção hormonal, atualmente disponível, nos diferentes subtipos de cefaleias.

Pesquisa Literária: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura na PUBMED/MEDLINE. Foram utilizadas como palavras-chave: «ciclo menstrual e cefaleia», «cefaleia», «estrogénios e enxaqueca», «enxaqueca menstrual», «enxaqueca menstrual e terapêutica», «enxaqueca menstrual e prevenção» e «enxaqueca menstrual e risco cardiovascular» e considerados os artigos publicados entre 2000 e Dezembro de 2015. A revisão estrutura-se em duas secções: I – Cefaleias hormonais e II – Enxaqueca, contraceção e risco vascular.

PARTE I – CEFALIAS HORMONAIS

Enxaqueca sem aura, menstrual

O ciclo menstrual é constituído pela fase folicular e pela fase lútea na qual se verifica o progressivo decréscimo dos níveis séricos de estrogénios. A enxaqueca menstrual associa-se à diminuição dos estrogénios após um longo período de exposição aos mesmos⁴, sendo por isso expectável a sua manifestação no final da fase lútea, nos dias de pausa da contraceção hormonal combinada (CHC), na

*Interna de Formação Específica de Ginecologia e Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Lisboa Central
**Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil
***Assistente Hospitalar de Neurologia, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil
****Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Lisboa Central

puberdade e peri-menopausa associada a uma labilidade estrogénica intrínseca, e no pós-parto^{4,6}.

Na fase folicular do ciclo hormonal, na gravidez e no uso contínuo de CHC verifica-se uma diminuição na sua frequência⁷. No período pós-menopausa apesar dos baixos níveis de estrogénio, dada a sua estabilidade, verifica-se igualmente uma diminuição dos episódios álgicos⁷.

As hormonas sexuais parecem alterar o limiar de suscetibilidade da dor. O efeito do estrogénio no córtex cerebral dá-se por três vias distintas: por difusão direta do estrogénio periférico para o sistema nervoso central (SNC); por conversão da testosterona e androstenediona pela aromatase pré-sináptica existente no cérebro⁸ e pela síntese *de novo* de estrogénio no cérebro a partir do colesterol⁹. No cérebro, as hormonas sexuais, por mecanismos genómicos, podem alterar a expressão de recetores hormonais, modulando a síntese, libertação e transporte de neurotransmissores envolvidos em processos de dor e inflamação^{10,11} apresentando um efeito sedativo e anti-convulsivante¹¹. Desta forma a expressão hormonal gonadal afeta claramente a expressão da enxaqueca. Segundo alguns autores, uma queda no nível de estradiol superior a 10µg será responsável pelo desencadeamento da enxaqueca hormonal¹² em indivíduos suscetíveis.

Num estudo populacional 20-60% das mulheres referem existir uma associação entre enxaqueca e menstruação^{13,14}. De acordo com a classificação internacional de cefaleias esta associação deverá estar presente em pelo menos dois terços dos ciclos para que seja considerada enxaqueca menstrual (Quadro I).

Desta forma o fenómeno da descamação do endométrio apresenta-se como um dos principais fatores de

risco, contribuindo para isso a queda abrupta de estrogénios e a libertação de prostaglandinas na fase peri-menstrual.

A janela sintomática apresenta uma duração típica de 5 dias^{1,15} com início nos dois últimos, estendendo-se até aos primeiros três dias do novo ciclo¹ (Quadro I). Tipicamente a enxaqueca menstrual não apresenta aura prévia mesmo em mulheres que habitualmente apresentem aura quando a enxaqueca surge noutras fases do ciclo^{1,7}. A enxaqueca menstrual pura é mais refratária à terapêutica aguda, com sintomatologia mais intensa e de maior duração quando comparada com a enxaqueca fora do período menstrual^{16,17}. No entanto, a previsibilidade da enxaqueca menstrual permite uma eficaz profilaxia na janela de maior incidência da sintomatologia.

No que concerne ao tratamento sintomático poderá optar-se por uma terapêutica de fase aguda ou terapêutica profilática em caso de resposta parcial à terapêutica aguda ou mediante a necessidade de doses crescentes de fármacos na fase aguda (Quadro II). Na seleção do fármaco deverão ser consideradas comorbilidades, efeitos secundários e custo do fármaco assim como a preferência da utente.

Os triptanos como o frovatriptano e naratriptano apresentam eficácia clínica na profilaxia da enxaqueca menstrual. A evidência clínica atual recomenda a utilização de frovatriptano 2,5mg, até duas tomas diárias, na janela peri-menstrual¹⁹.

A utilização peri-menstrual profilática de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como o naproxeno 550mg, duas tomas diárias, apresenta eficácia e boa tolerabilidade^{20,21} quando comparada com placebo, contudo 25% das mulheres reportaram epigastralgia ligeira a moderada no tratamento continuado²⁰. Apesar do

QUADRO I. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALIAS HORMONAIS¹

Enxaqueca sem aura, menstrual:

- **Enxaqueca sem aura menstrual pura (ICHD-3 beta: A1.1.1):** enxaqueca que se manifesta exclusivamente dos últimos dois dias da fase lútea aos três primeiros dias da fase folicular do novo ciclo, não ocorrendo fora deste período. Dois em cada três ciclos menstruais são afetados.
- **Enxaqueca sem aura relacionada com a menstruação (ICHD-3 beta: A1.1.2):** cumpre os mesmos critérios da enxaqueca sem aura menstrual pura, ocorrendo adicionalmente em outros momentos do ciclo menstrual.

Cefaleia atribuída a hormona exógena (ICHD-3 beta: 8.1.12): cefaleia que surge em estreita relação temporal com o uso de hormona exógena para contraceção ou terapêutica hormonal da pós-menopausa. Agrava com o aumento da dose de hormona e diminuiu ou desaparece com a diminuição da dose e reverte com a cessação hormonal.

Cefaleia por privação de estrogénio (ICHD-3 beta: 8.3.3): Cefaleia que se manifesta 5 dias após interrupção do consumo diário de estrogénio exógeno por um período mínimo de 3 semanas. Reverte espontaneamente em 3 dias após o seu início.

QUADRO II. TERAPÊUTICA DA ENXAQUECA MENSTRUAL – NÍVEL DE EVIDÊNCIA B^{18,19}

Terapêutica Aguda	Dose	Posologia
Sumatriptano	50-100mg*	Toma única
Rizatriptano	10mg	Toma única
Ácido mefenâmico	500mg	Toma única
Terapêutica combinada: Sumatriptano/Naproxeno	85mg/500mg	Toma única
Terapêutica Profilática	Dose	Posologia
Frovatriptano	2,5mg	12 – 12 horas
Naratriptano	1mg	12 – 12 horas
Naproxeno	500mg	12 – 12 horas
Estradiol transdérmico	1,5mg	Aplicação única

*mg – miligrama

seu custo ser inferior ao dos triptanos, os AINEs, devem ser considerados com precaução dado os efeitos adversos gástricos e cardiovasculares a eles associados.

A profilaxia com estrogénio fundamenta-se na teoria da etiologia da enxaqueca menstrual, baseando-se na manutenção de níveis estáveis de estradiol²². Deverá ser considerada a suplementação estrogénica nos dois últimos dias da fase lútea, sobrepondo-se ao início da nova fase folicular, primeiros 3 dias. A eficácia do estradiol transdérmico foi demonstrada em vários ensaios clínicos²³⁻²⁸, considerando-se como dose profilática eficaz o sistema transdérmico de 100µg ou gel de 1,5mg. A suplementação com doses inferiores de estradiol não se mostrou eficaz^{24-26,29}. A terapêutica profilática com estrogénio apresenta boa tolerância podendo cursar com enxaqueca 3 a 5 dias após interrupção da terapêutica por dose de estradiol inadequada, intervalo terapêutico desadequado ou por inibição de produção endógena de estrogénios durante a profilaxia²³. É de salientar que a suplementação com estrogénios não deve sobrepor mais do que dois dias da fase lútea uma vez que o início mais precoce de estrogénios associa-se a aumento da incidência de enxaqueca após término de suplementação profilática. Aquando da presença de ciclos menstruais irregulares ou mediante necessidade contraceptiva poderá ainda ser considerado o benefício da CHC com intervalos livres menores (24/4)³⁰⁻³³ ou contínua, minimizando a ocorrência de sintomatologia. Ensaio clínico mostram que regimes de 168 dias de CHC ou regimes de 84 dias de contraceção transdérmica induzem um decréscimo na intensidade da enxaqueca quando comparados com regimes hormonais de 21/7^{30,32}. O uso clínico de CHC com valerato de es-

tradiol e dienogest tem-se mostrado benéfico no que concerne à frequência, duração e intensidade da enxaqueca menstrual dada a maior estabilidade dos níveis de estrogénio nos dias de interrupção³⁴, a qual é promovida pela dosagem decrescente de estrogénio e crescente de progestativo ao longo do ciclo deste fármaco. O uso contínuo de CHC apesar de seguro e eficaz na prevenção da enxaqueca menstrual pode associar-se a *spotting*, uma das principais causas para o abandono da terapêutica nos primeiros 6 meses. Nestes regimes a amenorreia é objetivada em 80-100% das utentes com o uso contínuo aos 10-12 meses³⁵.

A utilização profilática de Magnésio³⁶ ou Vitamina E³⁷ mostrou-se também eficaz na redução da duração e intensidade da enxaqueca menstrual.

Cefaleia atribuída a hormona exógena

A utilização de contraceção hormonal pode associar-se a cefaleia como sintoma adverso. Por definição associa-se a episódios de cefaleia *de novo* ou agravamento de cefaleia já documentada, nos 3 primeiros meses após início de contraceção hormonal¹. A idade superior a 35 anos³⁸, história pessoal de enxaqueca com aura^{39,40} e existência de história familiar de cefaleia³⁸ apresentam-se como principais fatores de risco.

Os episódios de cefaleia associada ao início da CHC parecem decrescer com o número de ciclos. Aquando da documentação de cefaleia no primeiro ciclo de CHC o risco de recorrência no segundo ciclo é de 1/3 e no terceiro ciclo de 1/10⁴¹. Mediante um agravamento progressivo com o uso continuado de CHC, manifestação de aura ou persistência de cefaleia após três meses de CHC, as atuais orientações internacionais recomen-

dam a descontinuação^{42,43}. A evidência mostra não haver relação da cefaleia com a dose de etinilestradiol ou geração de progestativo⁴⁴. Vários ensaios clínicos evidenciam também não haver relação da cefaleia com a via de administração da CHC⁴⁵⁻⁴⁷.

No que concerne a **contraceção progestativa** verifica-se a ocorrência de cefaleias aquando da hemorragia uterina⁴⁸, estando a amenorreia associada a melhoria da cefaleia^{48,49}. A contraceção progestativa, pela sua forma de atuação no ciclo menstrual, promove flutuações nos níveis de estrogénios, sendo este o mais provável mecanismo indutor de cefaleia na contraceção progestativa. A evidência atual sugere que o uso de contraceção progestativa associa-se frequentemente a cefaleia como efeito adverso, contudo a sua frequência parece estabilizar com o uso prolongado.

A formulação da contraceção progestativa parece associar-se a diferentes frequências de manifestação de cefaleias. Segundo Ahrendt H.J. *et al.* (2007)⁵⁰ a utilização de contraceção progestativa **oral** evidenciou melhoria de cefaleias, relacionadas com CHC, em 84% das utentes. A utilização do **implante subcutâneo** de etonogestrel tem como efeito adverso mais frequente a cefaleia. Numa análise integrada publicada por Blumenthal P.D. *et al.* (2008)⁵¹, 15,3% das usuárias reportaram cefaleia que motivou a descontinuação do método em 1,6%. Segundo um estudo da Organização Mundial de Saúde (OMS) a incidência de cefaleia com o progestativo injetável acetato de medroxiprogesterona é de 10,7%⁵². Contudo ao contrário de outros progestativos, os **injetáveis**, parecem associar-se a um aumento da frequência de cefaleia com o uso continuado. O **sistema intrauterino de levonorgestrel**, segundo um estudo multicêntrico com 1821 utentes, associou-se a uma incidência de cefaleias de 2,8% aos 3 meses e 1,6% aos 60 meses, sendo estas responsáveis pela descontinuação do método em 1,9% das utentes⁵³.

Cefaleia por privação de estrogénio

Cefaleia por privação hormonal exógena é observada em usuárias de CHC e terapêutica hormonal da pós-menopausa⁵⁴. Manifesta-se 5 dias após suspensão de terapêutica hormonal com duração prévia de pelo menos 3 semanas consecutivas. Tipicamente a sintomatologia resolve 3 dias após instalação¹.

Estratégias como encurtamento dos intervalos hormonais (24/4), suplementação hormonal no intervalo da CHC ou uso contínuo de CHC são condutas profiláticas eficazes, à semelhança do previamente descrito para as cefaleias relacionadas com hormonas exógenas.

PARTE II – ENXAQUECA, CONTRACEÇÃO E RISCO VASCULAR

A utilização de CHC é um fator de risco independente para acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, contudo comporta um risco absoluto muito baixo em mulheres jovens em idade fértil sem co-morbilidades. Constata-se um risco de 10 casos/ano e 38 casos/ano em cada 100.000 mulheres dos 15-44 anos e dos 40-59 anos de idade respetivamente⁵⁵⁻⁵⁷. O risco vascular da CHC aumenta com doses de estrogénio iguais ou superiores a 50µg e na presença de fatores de risco adicionais como hipertensão arterial (HTA), tabagismo, diabetes *mellitus* (DM) e dislipidémia⁵⁸⁻⁶¹. Relativamente ao componente progestativo da CHC, vários estudos concluem que para a mesma dose de estrogénio, o aumento do risco de AVC isquémico não é significativo entre progestativos de segunda (levonorgestrel e noretisterona) e terceira geração (desogestrel, gestodeno e norgestimato)⁴².

O risco de AVC isquémico em usuárias de CHC com história pessoal de enxaqueca permanece controverso. A associação de CHC e **enxaqueca sem aura** parece não relacionar-se a aumento de risco vascular isquémico, contudo alguns estudos apontam para um risco duas a três vezes superior^{42,62-64}. Já a manifestação de aura aumenta em seis a oito vezes o risco^{42,63}. A **enxaqueca com aura** é por isso um fator de risco independente para AVC isquémico⁶⁵.

Segundo a ICHD-3 beta – 1.2, a enxaqueca com aura é definida pela existência de episódios recorrentes, com minutos de duração, unilaterais e completamente reversíveis, de sintomas visuais, sensitivos ou outros atribuídos ao SNC, que, geralmente, se desenvolvem gradualmente e, em regra, são seguidos por cefaleias com características de enxaqueca e sintomas associados. Os critérios diagnósticos são apresentados na Quadro III.

O início da CHC pode associar-se à manifestação de aura *de novo*, segundo evidência atual os referidos episódios de aura devem-se a um aumento da ativação e agregação plaquetária. A descontinuação da CHC mostrou ser eficaz na reversão da sintomatologia por diminuição da ativação plaquetária⁶⁶.

Seria espetável a existência de uma relação temporal entre a aura e o AVC isquémico uma vez que aliado ao estado protrombótico induzido pelo etinilestradiol verifica-se, durante a aura, uma diminuição do fluxo sanguíneo arterial em 7-53%⁶⁷. Contudo os acidentes vasculares isquémicos são mais frequentes fora dos episódios de aura⁶⁸.

QUADRO III. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE ENXAQUECA COM AURA*

A.	Pelo menos dois episódios preenchem os critérios B. e C.
B.	Um ou mais dos seguintes sintomas de aura totalmente reversíveis: <ol style="list-style-type: none"> 1. visual 2. sensitivo 3. fala e/ou linguagem 4. motor 5. tronco cerebral 6. retiniano
C.	Pelo menos duas das quatro características seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. pelo menos um sintoma de aura alastra gradualmente em 5 ou mais minutos, e/ou dois ou mais sintomas aparecem sucessivamente 2. cada sintoma individual de aura dura 5 a 60 minutos 3. pelo menos um sintoma de aura é unilateral 4. a aura é acompanhada, ou seguida em 60 minutos, por cefaleia
D.	Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 beta e foi excluído uma acidente isquémico transitório

CONCLUSÃO

As cefaleias apresentam-se como um distúrbio prevalente entre mulheres em idade reprodutiva, sendo por isso essencial a sua identificação e caracterização precisa, assim como a pesquisa de aura, na decisão da contraceção com menor risco para a utente.

A presença de aura na enxaqueca é limitadora das opções contraceptivas dado o aumento de risco de eventos vasculares associado aos estrogénios exógenos. O *American College of Obstetrics and Gynaecology* (ACOG) assim como a OMS contraindicam o uso de CHC em qualquer idade na presença de aura. Em contrapartida, na enxaqueca prévia aos 35 anos, na ausência de aura e outros fatores de risco vasculares, não está contraindicada a iniciação da CHC^{43,69}.

Na enxaqueca menstrual, na ausência de fatores de risco vascular, poderá optar-se por CHC com intervalos livres curtos e/ou suplementação do intervalo hormonal com estrogénios. Mediante a opção do doente ou em situações clínicas que contraindiquem a utilização profilática de estrogénios, o sumatriptano, ácido mefenâmico, rizatriptano e sumatriptano/naproxeno são opções terapêuticas igualmente válidas para utilização na crise aguda de enxaqueca.

A utilização de CHC poderá também associar-se a agravamento de cefaleias que, por norma, revertem após três meses de uso continuado. Deverá porém considerar-se a descontinuação do método mediante persistência para além dos 3 meses de utilização ou surti-

mento de enxaqueca com aura.

Relativamente aos progestativos (orais, injetáveis, subcutâneos e sistemas intrauterinos) poderão ser iniciados na enxaqueca, com ou sem aura, em qualquer idade e na ausência de outros fatores de risco vascular, estando recomendada a descontinuação se a aura se manifestar pela primeira vez durante a sua utilização⁶⁹.

A peri-menopausa surge como um período de agravamento dos episódios algícos de enxaqueca menstrual dada a labilidade hormonal típica deste período. Nesta fase o uso de CHC com intervalo livre curto (24/4) pode-se mostrar benéfico na melhoria da enxaqueca menstrual assim como hemorragia anovulatória e possível sintomatologia vasomotora presente. Já no período pós-menopausa, dado os mecanismos fisiopatológicos intrínsecos da enxaqueca hormonal, será expectável uma melhoria da enxaqueca; contudo, a utilização de terapêutica hormonal de substituição (THS), quando clinicamente indicada, poderá associar-se a um agravamento mostrando-se, nesta situação clínica particular, a utilização de THS estro-progestativa em regime contínuo mais favorável comparativamente com regimes cíclicos⁷⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olesen J. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1:9–160.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for

- preventive therapy. *Neurology* 2007; 68:343–349.
3. Victor TW, Hu X, Campbell JC. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 2010; 30:1065–1072.
 4. MacGregor EA, Frith A, Ellis J. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006; 67:2154–2158.
 5. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006; 295:1824–1830.
 6. Loder E, Rizzoli P, Golub J. Hormonal management of migraine associated with menses and the menopause: a clinical review. *Headache* 2007; 47:329–340.
 7. Silberstein SD. Headache and female hormones: what you need to know. *Curr Opin Neurol* 2001; 14:323–333.
 8. Cornil CA, Ball GF, Balthazart J. Functional significance of the rapid regulation of brain estrogen action: where do the estrogens come from? *Brain Res* 2006; 1126:2–26.
 9. Prange-Kiel J, Rune GM. Direct and indirect effects of estrogen on rat hippocampus. *Neuroscience* 2006; 138:765–772.
 10. Herzog AG. Neuroactive properties of reproductive steroids. *Headache* 2007; 47 Suppl 2:S68–8.
 11. Gupta S, Mehrotra S, Villalón CM, Perusquía M, Saxena PR, MaassenVanDenBrink A. Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine. *Pharmacol Ther.* 2007; 113:321–340.
 12. Calhoun A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? *Headache* 2012; 52:648–660.
 13. Martin VT, Lipton RB. Epidemiology and biology of menstrual migraine. *Headache* 2008; 48 Suppl 3:S124–130.
 14. Pinkerman B, Holroyd K. Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine. *Cephalalgia* 2010; 30:1187–1194.
 15. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004; 63: 351–353.
 16. Stewart WF, Lipton RB, Chee E. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 2000; 55:1517–1523.
 17. Granella F, Sances G, Allais G. Characteristics of menstrual and non-menstrual attacks in women with menstrually-related migraine. *Cephalalgia* 2004; 24:707–716.
 18. Mannix LK, Martin VT, Cady RK. Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen: two randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (1):106–113.
 19. Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review. *Neurology* 2008; 70(17):1555–1563.
 20. Sances G, Martignoni E, Fioroni L. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990; 30(11):705–709.
 21. Szekely B, Meeryman S, Post G. Prophylactic effects of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1989; 9:452–453.
 22. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22 (4):355–365.
 23. MacGregor EA, Frith A, Ellis J. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006; 67:2159–2163.
 24. Hoffmann J. Recent advances in headache research. *Expert Rev Neurother* 2011; 11(10):1379–1381.
 25. Smits MG, van der Meer YG, Pfeil JP. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache* 1994; 34(2):103–106.
 26. Pfaffenrath VL. Efficacy and safety of percutaneous estradiol vs placebo in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1993; 13 Suppl. 13:244.
 27. Dennerstein L, Morse C, Burrows G. Menstrual migraine: a double-blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol* 1988; 2:113–120.
 28. de Lignières B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293 (6561):1540.
 29. Guidotti M, Mauri M, Barrila C. Frovatriptan vs transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. *J Headache Pain* 2007; 8(5):283–288.
 30. LaGuardia KD, Fisher AC, Bainbridge JD, LoCoco JM, Friedman AJ. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril* 2005; 83:1875–7.
 31. Edelman A, Gallo MF, Nichols MD, Jensen JT, Schulz KF, Grimes DA. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod* 2006; 21:573–578.
 32. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache* 2007; 47:27–37.
 33. De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril* 2011; 96:917–920.
 34. Merki-Feld G, Macias G, Parke S, Mellinger U, Serrani M. Hormone withdrawal-associated symptoms (headache and pelvic pain) in women taking combined oral contraceptives: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17(S1).
 35. Archer DF. Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives. *Contraception* 2006 Nov; 74(5):359–366.
 36. Facchinetti F, Sances G, Borella P, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects of intracellular magnesium. *Headache* 1991; 31(5):298–301.
 37. Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A. The effect of vitamin E on the treatment of menstrual migraine. *Med Sci Monit* 2009; 15(1):CR16–19.
 38. Larsson-Cohn U, Lundberg PO. Headache and treatment with oral contraceptives. *Acta Neurol Scand* 1970; 46:267–278.
 39. Granella F, Sances G, Pucci E. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000; 20:701–707.
 40. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache* 2005; 45:224–231.
 41. Berger GS, Edelman DA, Talwar PP. The probability of side effects with oral, norinyl 1/50 and norlestrin. *Contraception* 1979; 20:447–453.
 42. Bousser MG, Conard J, Kittner S. Recommendations on

the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia* 2000; 20:155–156.

43. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1453–1472.

44. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:636–649.

45. Urdl W, Apter D, Alperstein A. Contraceptive efficacy, compliance and beyond: Factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:202–210.

46. Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: A 1-year randomized trial. *Contraception* 2005; 71:176–182.

47. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006; 74:220–223.

48. Somerville BW, Carey HM. The use of continuous progestogen contraception in the treatment of migraine. *Med J Aust* 1970; 1:1043–1045.

49. Davies P, Fursdon-Davies C, Rees MC. Progestogens for menstrual migraine. *J Br Menopause Soc.* 2003; 9:134.

50. Ahrendt HJ, Karck U, Pichl T, Mueller T, Ernst U. The effects of an oestrogen-free, desogestrel containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: Results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007; 12:354–361.

51. Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13(Suppl. 1):29–36.

52. World Health Organization. Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: Norethisterone oenanthate and medroxyprogesterone acetate. 2. Bleeding patterns and side effects. *Contraception* 1978; 17:395–406.

53. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: A multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR). *Fertil Steril* 1994; 61:70–77.

54. Sulak PJ, Scow RD, Preece C. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95:261–266.

55. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP, Bernstein A. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997; 28(2):280–283.

56. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997; 28(9):1702–1709.

57. Grimaud O, Béjot Y, Heritage Z, Vallée J, Durier J, Cadot E. Incidence of stroke and socioeconomic neighborhood characteristics: an ecological analysis of Dijon stroke registry. *Stroke* 2011;

42(5):1201–1206.

58. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: Oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:1202–1208.

59. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366:2257–2266.

60. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996; 335:8–15.

61. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women. A pooled analysis of two studies. *Stroke* 1998; 29:2277–2284.

62. MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas* 2009; 63:51–55.

63. Spector JT, Kahn SR, Jones MR. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123:612–624.

64. Kurth T, Schurks M, Logroscino G. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337:a636.

65. Etmann M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330:63–65.

66. Hanington E, Jones RJ, Amess JAL. Platelet aggregation in response to 5HT_{1B} in migraine patients taking oral contraceptives. *Lancet* 1982; 1:967–968.

67. Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999; 19:701–707.

68. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995; 310:830–833.

69. Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th edition. World Health Organization 2015; WHO/RHR/15.07.

70. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19(3):257–271.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Vânia Costa Ribeiro

E-mail: dokvcr@gmail.com

RECEBIDO EM: 22/05/2016

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 26/09/2016